

热疗在大肠癌肝转移病人中的应用及研究进展

Progress in Application of Hyperthermia for Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases

QIAN Dan-wen, WANG Cai-lian

钱丹雯¹, 王彩莲²

(1.东南大学医学院, 江苏 南京 210009; 2.东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210009)

摘要: 肝脏转移是大肠癌常见的远处转移。热疗不仅本身具有抗肿瘤的作用, 还可以通过增敏化疗增加化疗的疗效, 从而达到治疗肿瘤的目的。已有临床研究证实热疗联合化疗治疗大肠癌肝转移具有一定的治疗优势。

关键词: 大肠癌; 肝转移; 热疗; 化疗

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)07-0558-04

doi: 10.11735/j.issn1004-0242.2013.07.A010

肿瘤发病率不断上升并已成为人类疾病死亡的主要原因^[1]。大肠癌发病率和死亡率在我国近 30 年明显升高, 大肠癌诊断时已有 8%~25% 的病例发生肝转移^[2], 多在侵犯小静脉后沿门静脉转移至肝内^[3]。同时, 肝转移也是大肠癌术后主要的转移部位。目前大肠癌肝转移的治疗仍然以手术、放疗和化疗为主, 近年来, 生物治疗、靶向治疗、热疗已发展成为其综合治疗的重要手段。热疗(hyperthermia, HT)是通过提高人体组织温度来治疗肿瘤的一种方法, 热疗技术根据加热热源的不同分为微波热疗、射频治疗和超声治疗^[4]。研究表明, 热疗不仅本身具有抗肿瘤作用, 同时能提高化疗的临床疗效^[5]。

1 热疗抗肿瘤治疗机制

热疗是通过物理方法提高组织温度产生热效应, 杀伤肿瘤细胞, 从而达到治疗目的的一种方法, 其除了对肿瘤细胞有直接的杀伤作用, 还可以通过对肿瘤微环境的影响及调节机体免疫功能起到抗肿瘤的作用。

1.1 对肿瘤细胞直接杀伤作用

当温度超过 40℃, 高温能使肿瘤细胞蛋白变

性, 杀伤与肿瘤细胞复制、转录、修复以及细胞核支架、细胞骨架有关的酶类, 破坏细胞 DNA 合成和修复, 影响细胞膜及细胞骨架的稳定性, 如 ATP 激酶与 DNA 修复有关。研究表明当温度升高时, ATP 激酶的活性及其磷酸化增强, 从而影响 DNA 双链断裂的修复功能^[6]。同源重组亦是 DNA 修复的一种重要途径, 热疗通过杀伤重要的同源重组因子 BRCA2 而影响 DNA 双链断裂的修复功能^[7]。高热还可增加肿瘤细胞膜通透性, 影响肿瘤细胞生物膜的状态和功能, 对肿瘤组织的代谢直接产生影响, 加热后细胞膜磷脂层上的蛋白和维持细胞膜稳定的蛋白被移出, 例如 Na⁺/K⁺ ATP 酶活性的丢失, 影响细胞膜稳定, 引起细胞凋亡^[8]。

1.2 对肿瘤微环境及机体免疫功能的影响

肿瘤微环境对肿瘤的发生发展有重要作用。与正常组织相比, 肿瘤组织的血管结构紊乱^[9], 肿瘤血流通常是减少的, 加热后, 肿瘤增加血流的能力相当有限, 肿瘤组织的温度上升高于正常组织, 这就导致其易于被选择性杀伤^[10]。此外, 加热导致脉管损伤, 肿瘤细胞处于低 pH、乏氧的环境中, 增强了肿瘤对高热的反应, 抑制了肿瘤细胞对热损伤的修复能力^[11]。

热疗可以在免疫细胞及细胞因子水平发挥生物及治疗效果。最近的研究表明热疗可以增加抗原递呈及树突细胞的活性, 提高机体免疫功能。这种活

收稿日期: 2012-09-21; 修回日期: 2012-12-24

通讯作者: 王彩莲, E-mail: lotuswang65@yahoo.com.cn

性的改变可能通过以下几种途径:增加淋巴细胞的募集及运输到肿瘤区域;增加热疗治疗的肿瘤细胞的免疫原性;增加热休克蛋白及共刺激因子的产生^[12]。Kramer 等^[13]对前列腺癌细胞的研究显示加热可以促进 Th1 细胞因子(如白介素-2,肿瘤坏死因子- α ,干扰素- γ)的释放,提高机体免疫调节功能,促进细胞坏死。

2 热疗增敏化疗的机制

热疗不仅本身具有抗肿瘤作用,还可以增强化疗的疗效。

2.1 增加肿瘤组织血流和氧合

肿瘤中血流通过毛细血管网的速度缓慢,影响了化疗药物到达肿瘤组织的有效浓度,从而影响化疗疗效。热疗可以加快血流,增加血供,促进化疗药物在肿瘤局部的积聚和摄取^[14]。此外,热疗还可以通过增加肿瘤血流来增加肿瘤的氧合。有研究表明热疗可以激活低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)及其下游的靶基因,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),从而诱导肿瘤细胞的再氧化^[15]。化疗对富氧细胞的敏感性强于乏氧细胞。因此,热疗亦可通过增加肿瘤细胞的氧合增加化疗药物的疗效。

2.2 逆转某些化疗药物的多药耐药

恶性肿瘤的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)是临床上肿瘤化疗失败的常见原因之一。位于7号染色体上的MDR1基因编码的P-糖蛋白与多药耐药密切相关。研究表明热疗能抑制MDR1 mRNA表达,从而减轻MDR的临床效果^[16]。Agostinelli 等^[17]的研究则表明热疗联合酶毒性的氧化产物存在对抗多药耐药肿瘤细胞的可能。

2.3 增强化疗药物的阻滞细胞增殖及诱发细胞凋亡

化疗药物杀伤肿瘤的主要机制之一是阻滞肿瘤细胞增殖,热疗达到一定的时间和温度,亦能阻滞细胞增殖。同时,热疗可促进化疗药物诱发细胞凋亡。热疗联合奥沙利铂作用于人结肠癌细胞的研究表明,热疗后肿瘤细胞的细胞周期主要阻滞于G₁/S和G₂/M两个时期,细胞周期相关蛋白水平显著降低,阻滞细胞增殖^[18]。亦有研究表明热疗联合长春新碱治疗淋巴细胞可通过激活JNK(c-Jun氨基端激酶)

途径诱导凋亡,且JNK的活化导致抑凋亡基因**bcl-2**第56位苏氨酸的磷酸化,从而阻碍了**bcl-2**基因抑凋亡作用^[19]。

3 热疗在大肠癌肝转移治疗中的应用

大肠癌易发生肝脏转移,肝转移患者预后较差,平均生存期只有12~15个月,5年生存率低于5%^[20]。对于不能切除的大肠癌肝转移患者,除了系统化疗,一些局部的治疗手段也能提高疗效。目前,临床上热疗治疗大肠癌肝转移的方法形式多样,有射频消融(radiofrequency thermal ablation, RFA),组织间激光热疗(laser-induced interstitial thermotherapy, LITT)和微波消融(microwave thermal ablation, MTA)。

射频消融是热疗的一种形式,其经皮将电极植入肿瘤组织,通过射频波产生高热,使组织发生凝固性坏死,从而杀伤肿瘤,是治疗不能切除的转移性肝脏肿瘤的一种安全有效的方法^[21]。射频消融主要适用于手术不能切除的肝脏肿瘤灶,肿瘤最大径 $\leq 3.0\text{cm}$ 且无血管侵犯及肝外转移。存在以下情况的患者不适合射频消融:肿瘤位于胆总管1.0cm内、肝内胆管扩张、胆肠吻合口瘘、严重的凝血功能障碍^[22]。有研究证实射频消融联合化疗治疗大肠癌肝转移能延长中位生存时间,并且肝脏肿瘤灶的大小($<3.0\text{cm}$)是一个重要的预后指标^[23]。另有研究表明射频消融对于男性大肠癌肝转移患者及CA199 ≤ 100 、无肝外疾病、单叶的孤立肝转移灶的患者是有效的治疗手段^[24]。然而,一项对比射频消融联合化疗与单独化疗治疗大肠癌肝转移的II期临床试验发现:相对单独化疗,射频消融联合化疗虽然能够延长患者的无疾病进展时间,但不能延长总生存时间^[25]。因此,关于射频消融对治疗大肠癌肝转移的疗效仍需要进一步的研究。

组织间激光热疗是在影像学引导下经皮将激光装置直接植入肝脏,采用低频率长时间的照射使激光能量向周围组织扩散,从而杀伤肿瘤细胞^[26]。组织间激光热疗适用于手术不能切除的大肠癌肝脏转移灶,或者切除后复发的肝脏转移灶。存在5个以上肝脏转移灶、最大直径 $>5\text{cm}$ 或者肝外转移的患者不适合组织间激光热疗^[27]。转移性肝癌的老鼠模型实验表明组织间激光热疗能完全均一地破坏肿瘤微环

境,从而杀伤肿瘤^[28]。另有研究证实肿瘤血管比正常肝脏血管对直接的高热更敏感,因此组织间激光热疗对肿瘤组织的微血管损伤和组织损伤都要远远强于对正常肝脏组织的损伤^[29]。

微波消融利用高频率的微波使组织内水分子摩擦产热,引起大面积的凝固性坏死。相对于射频消融,微波消融的面积更大、时间更短、杀伤力更强^[30]。微波消融与射频消融有相似的临床适应证及禁忌证。意大利的一项多中心临床试验证实微波消融发生诸如腹腔出血、肠穿孔等并发症的发生率很低,是一种安全有效的治疗转移性大肠癌手段^[31]。研究表明微波消融可以延长大肠癌肝转移患者的无疾病进展时间^[32]。

4 展 望

热疗联合化疗正成为治疗恶性肿瘤的一种新的模式。随着科学技术的进步,如何进一步改善热化疗疗效已成为新的课题。例如关于 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒联合化疗热疗,研究表明 Fe_3O_4 磁性纳米能提高热疗的温度, Fe_3O_4 磁性纳米颗粒联合化疗热疗组的肿瘤明显减小而细胞凋亡增多, Fe_3O_4 磁性纳米颗粒联合化疗热疗为克服肿瘤细胞多药耐药提供了潜在的有效途径^[33]。另外,动脉栓塞化疗联合碘油及可降解淀粉微球(degradable starch microspheres,DSM)治疗转移性肝癌可提高患者生存率^[34],这些研究结果都为进一步改善热化疗提供理论基础,相信在未来热化疗在大肠癌肝转移的综合治疗中会有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Viganò L. Treatment strategy for colorectal cancer with resectable synchronous liver metastases: is any evidence-based strategy possible [J]. *World J Hepatol*, 2012, 4(8):237-241.
- [3] Yamamoto N, Sugano N, Morinaga S, et al. Massive portal vein tumor thrombus from colorectal cancer without any metastatic nodules in the liver parenchyma [J]. *Rare Tumors*, 2011, 3(4):148-149.
- [4] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(8):487-497.
- [5] Falk MH, Issels RD. Hypertexemia in oncology [J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1):1-18.
- [6] Pandita TK, Pandita S, Bhaumik SR, et al. Molecular parameters of hyperthermia for radiosensitization [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2009, 19(3):235-251.
- [7] Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, et al. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(24):9851-9856.
- [8] Chitra S, Shyamaladevi CS. Modulatory action of α -tocopherol on erythrocyte membrane adenosine triphosphatase against radiation damage in oral cancer [J]. *J Membr Biol*, 2011, 240(2):83-88.
- [9] Hildebrandt B, Wust P, Ahlem O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 43(1):33-56.
- [10] Griffin RJ, Dings RP, Jamshidi-Parsian A, et al. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumor vascular thermotolerance and relevant physiological factors [J]. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(3):256-263.
- [11] Patel CV, Kinare SG, Sen PK. Heat perfusion for malignancy [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2010, 1(4):303-304.
- [12] Baronzio G, Gramalia A, Fiorentini G. Hyperthermia and immunity: a brief overview [J]. *In Vivo*, 2006, 20(6A):689-695.
- [13] Kramer G, Steiner GE, Gröbl M, et al. Response to sublethal heat treatment of prostatic tumor cells and of prostatic tumor infiltrating T-cells [J]. *Prostate*, 2004, 58(2):109-120.
- [14] Song CW, Park HJ, Lee CK, et al. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment [J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(8):761-770.
- [15] Moon EJ, Sonveaux P, Porporato PE, et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(47):20477-20482.
- [16] Park H, Cho JA, Kim SK, et al. Hyperthermia on mesenchymal stem cells (MSCs) can sensitize tumor cells to undergo cell death [J]. *Int J Hyperthermia*, 2008, 24(8):638-648.
- [17] Agostinelli E, Belli F, Dalla Vedova L, et al. Hyperthermia enhances cytotoxicity of amine oxidase and spermine on drug-resistant LoVo colon adenocarcinoma cells [J]. *Int J On-*

- col, 2006, 28(6):1543–1553.
- [18] Atallah D, Marsaud V, Radanyi C, et al. ThermM enhancement of oxaliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines [J]. *Int J Hyperthermia*, 2004, 20(4):405–419.
- [19] Muscarella DE, Bloom SE. The contribution of c-Jun N-terminal kinase activation and subsequent Bcl-2 phosphorylation to apoptosis induction in human B-cells is dependent on the mode of action of specific stresses [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 228(1):93–104.
- [20] Matteo Donadon, Dario Ribero, Gareth Morris-Stiff, et al. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2007, 1(1):20–27.
- [21] Health Quality Ontario. Radio frequency ablation for primary liver cancer: an evidence-based analysis [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2004, 4(8):1–50.
- [22] Georgakopoulos A, Pianou N, Kelekis N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on therapeutic decisions in patients with colorectal cancer and liver metastases [J]. *Clin Imaging*, 2012, Oct 30. [Epub ahead of Print].
- [23] Veltri A, Guarnieri T, Gazzera C, et al. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival [J]. *Radiol Med*, 2012, 117 (7):1139–1151.
- [24] Gwak JH, Oh BY, Lee RA, et al. Clinical applications of radio-frequency ablation in liver metastasis of colorectal cancer [J]. *J Korean Soc Coloproctol*, 2011, 27(4):202–210.
- [25] Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):2619–2626.
- [26] Lehmann KS, Frericks BB, Holmer C, et al. In vivo validation of a therapy planning system for laser-induced thermotherapy (LITT) of liver malignancies [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(6):799–808.
- [27] Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data [J]. *Radiology*, 2004, 230(2):450–458.
- [28] Muralidharan V, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, et al. Effect of interstitial laser hyperthermia in a murine model of colorectal liver metastases: scanning electron microscopic study [J]. *World J Surg*, 2004, 28(1):33–37.
- [29] Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, et al. Progressive microvascular injury in liver and colorectal liver metastases following laser induced focal hyperthermia therapy [J]. *Lasers Surg Med*, 2005, 37(1):64–73.
- [30] Konopke R, Roth J, Volk A, et al. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(1):83–91.
- [31] Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, et al. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(4):868–874.
- [32] Rocha FG, D'Angelica M. Treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(8):968–974.
- [33] Ren Y, Zhang H, Chen B, et al. Multifunctional magnetic Fe₃O₄ nanoparticles combined with chemotherapy and hyperthermia to overcome multidrug resistance [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7:2261–2269. Epub 2012 May 3.
- [34] Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, et al. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(6):715–722.